

JP8295648

Publication Title:

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2-PROPYLOCTANOIC ACID

Abstract:

Abstract of JP8295648

PURPOSE: To provide a method for producing the subject compound, which is superior than usual methods (a producing method by a separation from a racemic substance or a producing method using only L-prolinol) in the viewpoint of chemical yield and even optical purity. CONSTITUTION: The objective compound, 2R-propyloctanoic acid, is obtained by reacting L-prolinol with pentanoic acid, reacting the resultant N-pentanoyl-L-prolinol with a hexyl halide, reacting the resultant N-(2R-propyloctanyl)-L-prolinol with 4-nitrobenzoic acid, purifying the resultant N-(2R-propyloctanoyl)-2S-pyrrolidinemethyl 4-nitrobenzoate, and hydrolyzing the resultant N-(2R-propyloctanoyl)-L-prolinol. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-295648

(43) 公開日 平成8年(1996)11月12日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 53/126		9450-4H	C 0 7 C 53/126	
51/09		9450-4H	51/09	

審査請求 未請求 請求項の数8 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平7-102693

(22) 出願日 平成7年(1995)4月26日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 中井 久郎

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 岸本 一雄

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(54) 【発明の名称】 光学活性な2-プロピルオクタン酸の製造方法

(57) 【要約】

【構成】 L-プロリノールとペンタン酸を反応させ、得られたN-ペンタノイル-L-プロリノールとヘキシルハライドを反応させ、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールに4-ニトロ安息香酸を反応させ、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートを精製し、加水分解し、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールを加水分解することにより、目的化合物である2R-プロピルオクタン酸を得る。

【効果】 本発明方法は、目的物である光学活性な2-プロピルオクタン酸を製造する上に於て、化学収率の点でも、光学純度の点でも従来の方法(ラセミ体からの分離による製造方法、L-プロリノールのみを用いた製造方法)よりも優れた方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-プロリノールとペンタン酸を反応させ、得られたN-ペンタノイル-L-プロリノールとヘキシルハライドを反応させ、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールに4-ニトロ安息香酸を反応させ、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル4-ニトロベンゾエートを精製した後、加水分解し、得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールを加水分解することを特徴とする光学活性な2-プロピルオクタノ酸の製造方法。

【請求項2】 N-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールを加水分解することを特徴とする2-プロピルオクタノ酸の製造方法。

【請求項3】 N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートを加水分解することを特徴とするN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールの製造方法。

【請求項4】 N-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールに4-ニトロ安息香酸を反応させることを特徴とするN-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートの製造方法。

【請求項5】 N-ペンタノイル-L-プロリノールとヘキシルハライドを反応させることを特徴とするN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールの製造方法。

【請求項6】 L-プロリノールとペンタン酸を反応させることを特徴とするN-ペンタノイル-L-プロリノールの製造方法。

【請求項7】 N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートである化合物。

【請求項8】 N-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールである化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、光学活性な2-プロピルオクタノ酸の製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、光学活性なプロリノール誘導体を用いることを特徴とする光学活性な2-プロピルオクタノ酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】本発明で製造される光学活性な2-プロピルオクタノ酸（以後、目的化合物と略記する）は、医薬品として有用な化合物である。本発明の目的化合物のラセミ体は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の治療または予防剤として特願平6-140954号中の実施例7(33)に記載されている。

【0003】その後の研究の結果、ラセミ体のうち、R体は、特に活性が強いことが見出され、そのためR体を効率よく得る方法について種々検討が行なわれた。通常、ある化合物の光学活性体を得るには、そのラセミ体から光学分割によって分離する方法が用いられる。光学分割は、目的化合物が酸である場合、光学活性なアミンを用いて行なわれる。

【0004】しかしながら、ラセミ体から目的化合物を分離する方法を試みたところ、後述する実験でも明らかに、化学収率、光学純度ともに十分ではなく、実用的な方法といえるものではなかった。一方、光学活性な目的化合物を得る他の方法として、光学活性な出発原料を用いる方法が知られている。その例として、光学活性なプロリノールを用いる方法がある（Tetrahedron Letters, 21, 4233, 1980）。この方法を用いると高い化学収率で光学活性な分枝鎖アルカン酸を得ることができる。しかしながら、この方法では、精製すべき中間体が液体（オイル状）となるため、精製方法に再結晶法を用いることができず、大量合成の際のボトルネックとなっていた。

【0005】一般に、化合物の工業的な製造において、精製工程にカラムクロマトグラフィーを用いることは、一度に製造できる量が少ない、不純物の混入が避けられないため純度が十分に上がらない、等の欠点を有している。特に、光学活性化合物のカラムクロマトグラフィーによる精製では、そのものの対掌体を十分除くことが困難である、特殊なカラムが必要とされるなどの欠点がある。このため必要な光学純度がえられない、化学収率が低下する、コストがかかる等、商品価値ならびにコストの面で問題が多い。このため、カラムクロマトグラフィーを用いない効率的な製造方法が求められていた。

【0006】

【問題を解決するための手段】本発明の発明者等は、鋭意研究の結果、光学活性なプロリノールを用いる方法を改良し、この中間体にさらに4-ニトロ安息香酸を反応させることにより、効率よく再結晶化させることができ、これによって光学純度を大幅に向上させることに成功し、本発明を完成した。

【0007】

【0007】本発明方法は、以下の手順により行なわれる。

- 1) L-プロリノールとペンタン酸を反応させ、
- 2) 得られたN-ペンタノイル-L-プロリノールとヘキシルハライドを反応させ、
- 3) 得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールに4-ニトロ安息香酸を反応させ、
- 4) 得られたN-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル4-ニトロベンゾエートを精製し、
- 5) N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートを加水分解し、

ープロリノールを加水分解することにより、目的化合物を得る。

【0008】1) L-プロリノールとペンタン酸を反応させる方法は、公知であるが、例えば以下の方法により行うことができる。

(i) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、ペンタン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキサリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、L-プロリノールと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(ii) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、ペンタン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）または、酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、L-プロリノールと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(iii) DCC（ジシクロヘキシルカルボジミド）等の縮合剤を用いる方法は、例えば、ペンタン酸とL-プロリノールを、不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等）中または、無溶媒で三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または用いないで、DCC等を用いて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0009】これら(i)、(ii)および(iii)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

2) N-ペンタノイル-L-プロリノールとヘキシルハライドを反応させる方法は公知であるが、例えば、不活性有機溶媒（THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、DME、ヘキサン、シクロヘキサン等）中、二級アミン（ジイソプロピルアミン、ジイソブチルアミン、ヘキサメチルジシラザン等）の存在下または非存在下、塩基（n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）の存在下、-20～40℃で反応させることにより行なわれる。

3) N-(2R-プロピルオクチル)-L-プロリノールに4-ニトロ安息香酸を反応させる方法は公知であるが、例えば、上記した1)の方法と同様の方法により行なわれる。

4) N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートの精製は、例えば、再結晶法、常圧下または減圧下での蒸留により行なわれる。精製の回数、方法は、必要な光学純度によって異なる。

5) N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートを加水分解する方法は公知であるが、例えば、不活性有機溶媒（ジオキサン、THF、エタノール、メタノール等）中、アルカリ（水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等）の水溶液を用いて、-10～40℃の温度で行なわれる。

6) N-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールを加水分解する方法は公知であるが、例えば、不活性有機溶媒（ジオキサン、酢酸等）中または溶媒を用いないで、酸（塩酸、トリフルオロ酢酸、硫酸等）を用いて、60℃～還流温度で行なわれる。

【0010】また、上記した本発明の方法の一部を以下のように変更し、目的化合物を得ることもできる。すなわち、

1) の反応に代えて、D-プロリノールとオクタン酸を反応させ、

2) の反応に代えて、得られたN-オクタノイル-D-プロリノールとプロピルハライドを反応させ、N-(2R-プロピルオクタノイル)-D-プロリノールを得て、以下、3)-6)は上記と同様にする方法であり、本発明はこの製造方法も包含する。

【0011】本発明で用いられるN-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートおよびN-(2R-プロピルオクタノイル)-L-プロリノールは文献未記載であり、本発明の目的化合物を得る上で中間体として有用な新規化合物である。

【0012】

【本発明の効果】本発明方法は、目的物である光学活性な2-プロピルオクタン酸を製造する上に於て、化学収率の点でも、光学純度の点でも従来の方法（ラセミ体からの分離による製造方法、L-プロリノールのみを用いた製造方法）よりも優れた方法である。

【0013】本発明の製造方法は、従来知られている分枝鎖アルカン酸の製造方法を改良し、カラムクロマトグラフィーを用いないで、目的化合物を効率よく製造する方法である。光学純度においては、従来知られている分枝鎖アルカン酸の製造方法では、84% e. e.しか得られないが、本発明方法では、96% e. e.と高い純度の目的化合物を得ることができる。

【0014】

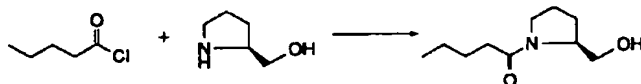
【実施例】以下に比較例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

*実施例1

N-ペンタノイル- (L) -プロリノールの製造

【0015】

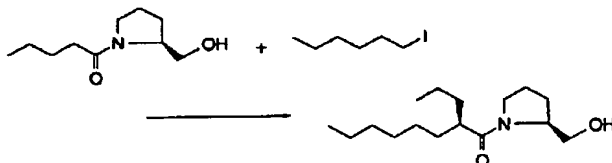
【化1】



【0016】(L)-プロリノール (20.3 g) およびトリエチルアミン (36.4 ml) の塩化メチレン (200 ml) 溶液を氷冷し、これにペンタノイルクロライド (25.0 ml) をゆっくり滴下した。反応溶液を1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液/塩化メチレン (300 ml / 100 ml) の混合液に注いだ。有機層を2 N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) を用いて、さらに減圧蒸留により精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (22.7 g、収率61%) を得た。

TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル) ;

※20



【0018】ジイソプロピルアミン (25.1 ml)、n-ブチルリチウム (65.2 ml; 2.5 M) および THF (320 ml) を混合し、0℃で30分間攪拌した。この溶液を、実施例1で製造した化合物 (15.1 g) の無水THF (120 ml) 溶液にゆっくり滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応溶液を氷冷し、n-ヘキシルイオダイド (17.3 g) を滴下し、室温で1時間半攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液/酢酸エチルの混合液を加え、攪拌した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を粗精製物 (23.8 g; オイル状、収率92%) として得た。

★TLC : R_f 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.33 (1H, dd), 4.35-4.20 (1H, m), 3.75-3.40 (4H, m), 2.60-2.43 (1H, m), 2.15-1.77 (3H, m), 1.77-1.15 (15H, m), 1.00-0.80 (6H, m) ;

IR (neat) : ν 3401, 2928, 1615, 1455, 1342, 1190, 1114, 1057, 899, 726, 564 cm⁻¹ ;

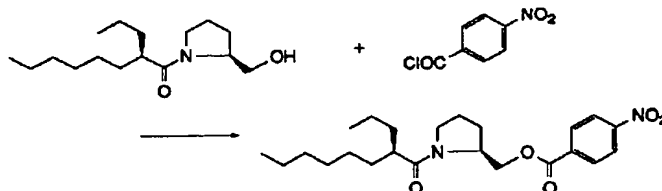
旋光度 : [α]_D -41.1 (c=2.96, CHCl₃) .

実施例3

N-(2R-プロピルオクタノイル)-2S-ピロリジンメチル 4-ニトロベンゾエートの製造

【0019】

【化3】



【0020】実施例2で製造した化合物 (659 mg) の塩化メチレン (20 ml) 溶液にピリジン (0.30 ml) および4-ニトロベンゾイルクロライド (441 mg) を氷冷下に加え、2時間室温で攪拌した。この反応溶液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物の粗精製物 (1.00 g) を得た。得られた粗精製物を3回再結晶 (n-ヘキサン) 処理すること

層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物の粗精製物 (1.00 g) を得た。得られた粗精製物を3回再結晶 (n-ヘキサン) 処理すること

7

8

で、下記物性値を有する標題化合物 (646mg; 収率 63%) を得た。

TLC : Rf 0.27 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

IR (KBr) : ν 2928, 1720, 1628, 1531, 1428, 1348, 1272, 1120, 723 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.30 (2H, d), 8.19 (2H, d), 4.65-4.53 (1H, m), 4.53-4.45 (2H, m), 3.64-3.54 (2H, m), 2.60-2.40 (1H, m), 2.15-1.85 (4H, m), 1.80- *

*1.10 (14H, m), 0.95-0.75 (6H, m);

光学純度 : 96 % e. e. (高速液体クロマトグラフィー);

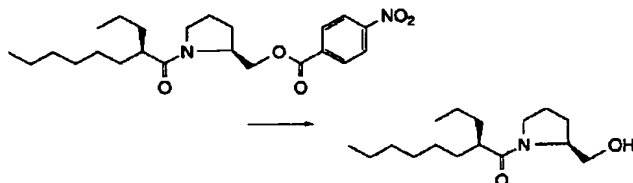
旋光度 : $[\alpha]_D -38.1$ ($c=1.06$, CHCl_3).

実施例4

N-[(2R)-プロピルオクタノイル]-(L)-プロリノールの製造

【0021】

【化4】



【0022】実施例3で製造した化合物 (76mg) のジオキサン (2ml) 溶液に1N水酸化リチウム水溶液 (0.364ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、下記物性値を有する標題化合物 (50mg; 収率100%) を得た。

TLC : Rf 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3) : δ 5.33 (1H, dd), 4.35-4.20 (1H, *

※m), 3.75-3.40 (4H, m), 2.60-2.43 (1H, m), 2.15-1.77 (3H, m), 1.77-1.15 (15H, m), 1.00-0.80 (6H, m);

IR (neat) : ν 3401, 2928, 1615, 1455, 1342, 1190, 1114, 1057, 899, 726, 564 cm^{-1} ;

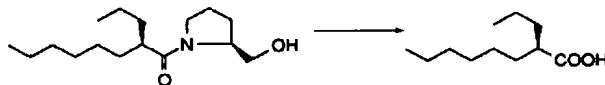
光学純度 : 96 % d. e. (高速液体クロマトグラフィー)

実施例5

(2R)-プロピルオクタン酸の製造

【0023】

【化5】



【0024】実施例4で製造した化合物 (22.0g) の酢酸 (150ml) 溶液に2N塩酸 (150ml) を加え5時間還流した。反応液を放冷し、減圧濃縮した。残留物に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、n-ヘキサンで抽出した。さらに水層を酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留により精製し、下記物性値を有する標題化合物 (7.6g; 収率57%) を得た。

bp : 115-120°C (2mmHg);

TLC : Rf 0.34 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl_3) : δ 12.0-11.0 (1H, br), 2.45-2.28 (1H, m), 1.75-1.20 (14H, m), 0.98-0.82 (6H, m);

IR (neat) : ν 3050, 2932, 2860, 1708, 1466, 1381, 1255, 943 cm^{-1} ;

旋光度 : $[\alpha]_D -5.50$ ($c=2.73$, CHCl_3);

光学純度 : 96 % e. e. (ガスクロマトグラフィー)

比較例1

目的化合物のラセミ体と光学活性アミンの塩を用いた光ミッド、目的化合物のラセミ体と光学活性アミンのアミドを用い

30 学分割

(2RS)-2-プロピルオクタン酸 (20.2g) および (R)-(+)-1-フェニルエチルアミン (13.0g) の混合物をn-ヘキサン (80ml) に溶解し、別に用意した (2R)-2-プロピルオクタン酸と (R)-(+)-1-フェニルエチルアミンの塩を種として、室温で少量加えた。これを0°Cで14時間さらに-20°Cで4時間静置する事により、結晶を得た。得られた結晶を用いて、同様の操作をさらに6回繰り返すことにより、(2R)-2-プロピルオクタン酸と (R)-(+)-1-フェニルエチルアミンの塩 (2.47g) を得た。得られた結晶をn-ヘキサンに溶解し1N塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、下記の物性値を有する (2R)-2-プロピルオクタン酸 (1.49mg; 通算収率9%) を得た。

光学純度 : 82 % e. e. (ガスクロマトグラフィー);

旋光度 : $[\alpha]_D -3.91$ ($c=0.985$, CHCl_3).

比較例2

た光学分割

(2RS)-2-プロピルオクタン酸(2.56Kg)にチオニルクロライド(1.451)をゆっくり加え、反応混合物を加熱しながら、2時間撹拌した。過剰のチオニルクロライドを留去し、蒸留により精製した。

(S)-(+)-1-フェニルエチルアミン(1.71)の塩化メチレン(5.01)溶液にピリジン(1.11)を加えて、さらに上記の酸クロライドの塩化メチレン(2.01)溶液を0℃でゆっくり加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル/水を加え、有機層を塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、n-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。この結晶をn-ヘキサンを用いてさらに12回再結晶を行ない、アミド(415g)を得た。このアミドを酢酸中、50%硫酸を用いて10時間還流

し、下記の物性値を有する(2R)-2-プロピルオクタン酸(185g;通算収率6%)を得た。

光学純度: 83 % e. e. ((S)-(-)-1-フェニルエチルアミンで再度アミド化し、高速液体クロマトグラフィーで確認した);

旋光度: $[\alpha]_D -4.80$ (c=2.87, CHCl₃)。

比較例3

L-プロリノールのみを用いた目的化合物の製造

N-[(2R)-プロピルオクタノイル]-L-プロリノール(290mg;実施例2で製造した)を用いて、実施例5と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する目的化合物(130mg;収率78%)を得た。

光学純度: 84 % e. e. (ガスクロマトグラフィー);

旋光度: $[\alpha]_D -4.83$ (c=5.24, CHCl₃)。